1881

Ueber Indican.

Lane Medical Library

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doctorwürde

in der

gesammten Medicin,

welche

nebst den beigefügten Thesen

mit Genehmigung der hohen medicinischen Facultät

der

vereinigten Friedrichs-Universität Halle-Wittenberg

am 28. October 1881, Vormittags 11¼ Uhr

öffentlich vertheidigen wird

Alexis Stephan

aus Leobschütz in O.-S.

Opponenten:

Hermann Pauschardt, Dr. med.

Hugo Frey, Drd. med.

Halle a. S.,

Plötz'sche Buchdruckerei (R. Nietschmann)

1881.

Seiner lieben Mutter

in Liebe und Dankbarkeit

gewidmet

vom **Verfasser.**

Indigo, blauer Indig, oxidirter Indig, pigmentum indicum, ein schon im Alterthum gebrauchter, von Dioscorides und Plinius unter dem Namen „ἰνδικον“ und „indicum“ oder „gemma indica“ angeführter schöner, blauer Farbstoff, fand in Deutschland erst im 16. Jahrhunderte Anwendung zum Färben. Der im Handel vorkommende Indigo stellt den durch gewisse Veränderungen in den festen und gefärbten Zustand übergeführten Saft verschiedener in heissen Klimaten in eigenen Indigoplantagen cultivirten Pflanzen dar. Die wichtigsten derselben gehören der Familie der Papilionaceen an; es sind dies hauptsächlich die Indigofera-Arten, als: Indigofera tinctoria, Ind. disperma, Ind. anil, Ind. argentea, vorzugsweise in Ost- und Westindien angebaut; ferner die weniger wichtigen Indigofera pseudotinctoria, Ind. hirsuta etc., sowie einige anderen Familien angehörende Pflanzen: Nerium tinctorium, Polygonum tinctorium, Isatis tinctoria, die letzten beiden, der Färberknöterich und der Waid, die einzig in Europa vorkommenden Indigo liefernden Gewächse. Man bereitet aus diesen Pflanzen, die nicht das Indigoblau fertig gebildet, sondern einen farblosen in Wasser löslichen, glycosidartigen Stoff enthalten, den Indigo, indem man sie zur Blüthezeit abschneidet, in besondere Cysternen mit Wasser übergiesst und einige Zeit maceriren lässt, wobei durch die warme Luft der Tropenländer sehr bald Gährung eintritt, durch welche die Flüssigkeit gelb wird. Hierauf wird die Flüssigkeit in eine andere Cysterne abgelassen und stark mit Schaufeln durchgearbeitet, damit die Kohlensäure daraus entfernt und die Flüssigkeit mit dem Sauerstoff der Luft möglichst in Berührung gebracht wird, da, wie bereits bemerkt, die Pflanzen nicht den fertigen Indigo, sondern dessen Basis enthalten, welche erst durch

Aufnahme von Sauerstoff aus der Luft unter Bildung vo. Kohlensäure in diesen verwandelt wird. Jetzt färbt sich die Flüssigkeit bald blau, und blaue Flocken und Körner schlagen sich nieder. Dieser Niederschlag wird mit Wasser ausgekocht, gepresst, in backsteinförmige Stücke geschnitten und an der Luft oder in Trockenstuben ausgetrocknet. Der so gewonnene Indigo ist dunkelblau, mit einem Stich ins Purpurfarbene und nimmt beim Reiben mit glatten Körpern Kupferglanz an. Er enthält vorzüglich Indigglucin, etwa die Hälfte seines Gewichtes Farbstoffe, welche aus Indigblau, Indigroth und Indigbraun bestehen und ausserdem Eisenoxid, Kalk, Magnesia, Kieselsäure. Das reine Indigblau, welches man durch Extraction — eine detailirte Beschreibung dieses Verfahrens liegt ausserhalb des Rahmens der Arbeit — von Indigbraun und Indigroth erhält, zeichnet sich durch seine tief purpurblaue Farbe und den kupferfarbenen Strich aus. Es verwandelt sich bei 290 ° in einen purpurfarbenen Rauch und wird durch concentrirte Schwefelsäure mit blauer Farbe zu Phönicinschwefelsäure (= Indigotinmonosulfonsäure) und Indigschwefelsäure (= Indigotindisulfonsäure) aufgelöst (Indigoreaction). Durch leicht exidirbare Stoffe (Eisenchlorid, Chlorwasser, Zucker) wird in Gegenwart von Alkalien der Indigo leicht reducirt. Dieser reducirte Indigo oder Indigoweiss schlägt sich aus seinen Lösungen allmählig in weissen oder weissgrauen Flocken und Krystallen nieder, wird aber an der Luft sogleich wieder oxidirt und blau. (Auf diese leichte Ueberführung von Indigoblau in Indigoweiss und umgekehrt beruht die bekannte Zuckerprobe, bei welcher zum zuckerhaltigen Harn Indigoblau zugesetzt wird, welches beim Erhitzen verschwindet und beim Erkalten und Schütteln mit Luft sich wieder regenerirt.) Das chemisch reine Indigo, Indigotin, welches durch Verdichtung des erwähnten purpurnen Rauches in feinen, glänzend purpurnen Nadeln gewonnen wird, besteht aus Kohlenstoff, Wasserstoff, Stickstoff, Sauerstoff ($C_{16} H_{10} N_2 O_2$). Die Zusammensetzung dieser Formel war lange Zeit fraglich, bis sie erst durch die in neuerer Zeit von Bayer (42) glücklich gelungene synthetische Darstellung

des Indigos endgültig festgestellt wurde. Derselbe stellte Indigoblau künstlich aus o-Nitrophenylpropinolsäure und aus o-Nitrophenyloxyacrylsäure dar. Erstere geht unter Einwirkung alkalischer Reductionsmittel leicht und vollständig in Indigoblau über, während letztere schon bei blossem Erhitzen mit und ohne Lösungsmittel Indigoblau liefert.

Um zu diesen genannten Säuren zu gelangen, geht Bayer von der o-Nitrozimmtsäure aus und verwandelt diese der Reihe nach in o-Nitrozimmtsäuredibromid, o-Nitromonobromzimmtsäure, o-Nitrophenylpropionolsäure oder in o-Nitrophenylbrommilchsäure oder drittens in o-Nitrophenylchlormilchsäure und o-Nitrophenyloxyacrylsäure. Zur Gewinnung des Indigoblau ist es nun nicht nöthig eine der beiden oben erwähnten Säuren rein darzustellen, sondern man erhält auch Indigoblau beim Kochen von o-Nitrozimmtsäuredibromid mit wässriger Lösung von kohlensauerem Natron, wobei ein Zusatz von Reductionsmitteln, wie Trauben- oder Milchzucker die Farbenbildung beschleunigt. o-Nitrozimmtsäure selbst wird aus o-Nitrobittermandelöl dargestellt; ausserdem bildet sich Indigoblau beim Erwärmen von o-Nitrophenylpropionolsäure mit concentrirter Schwefelsäure und Eisenvitriol.

Für den Arzt und Physiologen war das Indigo von keinem Interesse, so lange es mit der thierischen Natur in keinem Zusammenhange stand. Dieses Interesse weckte zunächst Hill Hassal (2), indem er über das häufige Vorkommen und Auftreten von Indigo im menschlichen Urin berichtete. Schon Ende der vierziger Jahre hatte er häufig beim Microscopiren von Urin blaue Partikelchen im Gesichtsfelde gesehen, ohne zu wissen, woraus sie bestanden. Im Juni 1852 setzte er eine Urinprobe in einem offenen Glase der Luft aus und bemerkte nach vier oder fünf Tagen darin eine auffallende Farbenveränderung, indem das auf dem Urin schwebende Häutchen zuerst schieferfarben, zuletzt aber tiefdunkelblau wurde, mit einigen rostrothen Flecken untermischt. Zu gleicher Zeit unterlag der Urin merkwürdigen Veränderungen; er wurde dick, trübe, braun, ziemlich blaugrün und endlich gelb. Am Boden hatte sich unterdessen beträchtliches Sediment abgesetzt, welches tief braun, hier und da mit etwas Blauem durchsetzt, aussah, dabei hatte es

einen an Baldrian erinnernden Geruch. In diesem Zustande blieb der Urin viele Tage lang. Das obenauf schwimmende Häutchen erwies sich bei microscopischer Untersuchung als bestehend aus Vibrionen, Crystallen von Tripelphosphaten und einer grossen Anzahl von tiefblau gefärbten Fragmenten und Körnchen. Eine zweite, sehr sorgfältig aufgestellte und vorbereitete Urinprobe lieferte dieselben Resultate und überzeugte Hill Hassal, dass die blauen Partikelchen nicht etwa aus der Luft, sondern aus dem Urin selbst stammten. Der Urin der zweiten Probe hatte schliesslich, wenn er geschüttelt wurde, eine dunkle grünbraune Farbe, liess aber beim Stehen die färbende Substanz in Gestalt eines flockigen, grünblauen Niederschlages fallen, während die darüberstehende Flüssigkeit eine tief weinrothe Färbung annahm. Der Urin wurde jetzt fest verkorkt und für 10 Tage bei Seite gesetzt, nach Verlauf welcher Zeit der grünblaue Niederschlag völlig verschwunden war. Wurde jedoch der Kork entfernt und der Luft freier Zutritt gestattet, so bildete sich der characteristische Niederschlag von Neuem. Dieser wurde sodann mit Wasser und verdünnter Salzsäure gewaschen. Auf diese Weise resultirte ein schönes blaues Pulver, welches alle Eigenschaften des Indigo hatte. Der von dem Niederschlage abfiltrirte Urin wurde der spontanen Verdunstung überlassen, wobei er ebenfalls eine Quantität Indigo lieferte, welcher in Form sehr kleiner Flocken an den Wandungen des Gefässes adhärirte. Ausserdem lieferte er noch eine grosse Menge von einer braunen Masse, die mit einer aus dem Niederschlage gewonnenen ähnlichen Substanz verunreinigt, in Wasser gelöst und der Verdunstung überlassen wurde, wobei sich abermals eine Quantität Indigo am oberen Rande der noch flüssigen Masse ausschied. Der auf diese Weise gewonnene Indigo war natürlich noch sehr verunreinigt mit Erdphosphaten, Vibrionen, Schleim, Epithelien etc., er gab aber doch die characteristischen Indigoreactionen, d. h. er war löslich in concentrirter Schwefelsäure und wurde durch Zuckerlösung reducirt. Nicht allzulange, nachdem Hassal obigen Urin untersucht hatte, fand er andere zahlreiche Indigo

liefernde Urine, welche in ihrem Verhalten mit dem oben erwähnten gut übereinstimmten, nur mit dem Unterschiede, dass die Indigomenge manchmal grösser und manchmal kleiner war. Uebrigens erkannte er sehr bald, dass die blaue Substanz niemals im Urin praeformirt ist, sondern sich erst durch eine Art Oxydation beim freien Zutritt der Luft bilde. Ferner fand er, dass das Cyanurin und Apoglaucin, welches letztere von Heller als ein mit Urrhodin verunreinigtes Cyanurin erkannt worden war, nichts weiter als unreine Indigopräparate sind. Am Ende seiner Mittheilung fasst Hassal seine Resultate in folgende Sätze zusammen:

Der blaue Indigo bildet sich häufig im menschlichen Urin; seine Menge unterliegt jedoch den grössten Schwankungen; in einigen Fällen ist sie so bedeutend, dass sie den ganzen Urin eine tiefgrüne oder blaugrüne Farbe verleiht; dann pflegt sich auch ein Häutchen von fast reinem Indigo auf der Oberfläche des Urins auszubreiten, während in anderen Fällen die Indigomenge so gering ist, dass sie macroscopisch absolut nicht wahrzunehmen ist und nur mit Hülfe eines Microscopes entdeckt werden kann.

Für die Bildung des Indigos ist es im Allgemeinen nothwendig, dass der Urin einige Tage lang in einem offenen Gefässe der Luft ausgesetzt wird; indem dabei Sauerstoff aufgenommen wird, kommt der Indigo zum Vorschein. Alles, was daher die „Oxygenation“ erleichtert, als freies Aussetzen dem Lichte, der Luft, der Wärme und dem Sonnenschein, befördert das Erscheinen des blauen Indigos. Daher gehen im Sommer die beschriebenen Veränderungen viel schneller vor sich, als im Winter; umgekehrt werden diese Erscheinungen ganz verzögert, ja gänzlich aufgehoben durch Abschluss von der Atmosphäre. Selbst schon fertig gebildeter blauer Indigo kann seiner Farbe beraubt und zurückgebildet werden, wenn man den Luftzutritt aufhebt. Nur in einigen wenigen Fällen schien es, als ob der Indigo im Harnsystem bereits fertig gebildet worden und als solcher mit dem Harn entleert worden wäre.

Neben dem Indigo, wenn die Menge desselben gross ist, wird im Harn bisweilen sogar in grossen Massen ein brauner Extractivstoff gefunden, welcher in seinem chemischen Verhalten und in seiner elementaren Zusammensetzung dem Hämatin sehr ähnlich ist; eine wässrige Lösung dieses Stoffes der Luft ausgesetzt, liefert eine weitere Menge Indigo. Man hat daher guten Grund zu glauben, dass er in der Mehrzahl der oben angeführten Fälle ein Derivat des „alterirten" Hämatins ist, obwohl es gleichzeitig wahrscheinlich ist, dass er aus modificirtem Urinpigment gebildet wird, welches seinerseits selbst vielleicht eine Modification des Hämatins ist. Zwischen den meisten thierischen Farbstoffen existirt hinsichtlich ihrer chemischen Zusammensetzung die engste Verwandtschaft, so dass die Umbildung des einen in einen anderen sowohl leicht, als auch naturgemäss zu sein scheint.

Diejenigen Urine, in welchen der gefärbte Indigo in der grössten Menge gefunden wird, sind gewöhnlich blass, strohgelb, von niederem spec. Gewichte, werden leicht trübe und alkalisch. Kleinere Indigomengen sind indess bisweilen in Urinen gefunden worden, welche die umgekehrten Eigenschaften besitzen d. h. hochgestellt, sauer und von hohem spec. Gewicht sind. Trotzdem muss es jedoch als Regel gelten, dass in solchen Urinen das blaue Pigment bisweilen fehlt.

Gefärbter Indigo kommt im gesunden Urin nicht vor; wo die Menge desselben beträchtlich ist, da ist er auch begleitet von deutlich markirten Symptomen von Gesundheitsstörung, so dass die Bildung von blauem Indigo angesehen werden muss als ein durchaus pathologisches Phänomen, neben welchem häufiger eine allgemeine Erkrankung besteht, als eine Affection eines einzelnen Organes, obwohl Grund zu glauben vorliegt, dass der blaue Stoff auch recht häufig bei morbus Brigthii und Krankheiten der Respirationsorgane angetroffen wird.

Zugleich legte Hassal Proben von Harnindigo nebst Abbildungen der Königlichen Gesellschaft (Royal society) vor. Später konnten v. Sicherer (3), Boltmann (8) und

andere diese Angaben über die Bildung des Indigos im menschlichen Organismus bestätigen.

Nachdem nun Hill Hassal seine Beobachtungen veröffentlicht und die Behauptung aufgestellt hat, dass der Indigo im Harn nicht präformirt ist, eine Behauptung, die er indess nicht bewies, fand Schunk (5) 1857 eine constant im Harn auftretende Substanz, welche bei gährungsartigen Zersetzungen oder Kochen mit Mineralsäure Indigoblau lieferte. Hingeleitet zu dieser Entdeckung wurde Schunk (4) durch seine Untersuchungen des Pflanzenindigos. Er hatte nämlich kurz vorher nachgewiesen, dass die Pflanzen, aus welchen Indigoblau gewonnen wird, dieses Pigment nicht fertig gebildet enthalten, sondern nur einen ganz besonderen glycosidartigen Stoff, welcher erst durch Gährung oder Säuren in Indigoblau übergeführt werden muss. Schunk führte für diese Substanz den Namen „Indican“ ein. Zur Darstellung jenes als Indican beschriebenen Stoffes der wegen seiner leichten Zersetzbarkeit auch heute noch der Untersuchung viele Schwierigkeiten bereitet, benutzte Schunk den Waid, Isatis tinctoria, wobei sich damals unter mehreren Methoden folgendes Verfahren als das zweckmässigste herausstellte:

> Die reifen, getrockneten und pulverisirten Blätter wurden mit kaltem Alkohol ausgezogen, der erhaltene grüne Auszug mit einer alkalischen Lösung von essigsauerem Bleioxid und etwas Ammoniak versetzt, der entstehende blassgrüne, voluminöse Niederschlag mit kaltem Alkohol ausgewaschen, dann in Wasser suspendirt. Nachdem ein Strom Kohlensäure in die Flüssigkeit eingeleitet war, wurde die suspendirte Substanz blasser, zuletzt fast weiss, während die Flüssigkeit sich gelb färbte. Sie wurde jetzt filtrirt, durch Schwefelwasserstoff von Blei befreit und das vom Schwefelblei getrennte Filtrat über Schwefelsäure verdunsten gelassen. Das Indican blieb jetzt als gelber, durchsichtiger, zäher Rückstand, welcher in dünnen Schichten im leeren Raume über Schwefelsäure vollständig austrocknete. Das so von Schunk als Basis des Pflanzenindigos entdeckte Indican ($C_{26}H_{31}NO_{17}$) ist ein hellbrauner, bitter und übelschmeckender Syrup, welcher sauer reagirt und, wie schon erwähnt, leicht zersetzlich ist, wobei er durch Aufnahme von H_2O in Indigoblau und Indigglucin zerfällt.

$$2\,(C_{26}\,H_{31}\,N\,O_{17}) = C_{16}\,H_{10}\,N_2\,O_2 + 6\,C_6\,H_{10}\,O_6.$$

Jetzt ist die complicirte Schunk'sche Darstellungsweise des Indican vielfach verbessert und vereinfacht und besteht darin, dass man die getrocknete Pflanze mit Weingeist extrahirt, die filtrirte Flüssigkeit bei gewöhnlicher Temperatur verdunstet, den im Wasser aufgenommenen Rückstand mit frisch gefälltem Kupferoxyd schüttelt, das Filtrat mit Schwefelwasserstoff entkupfert und die klare Flüssigkeit über Schwefelsäure verdunstet.

Zur Gewinnung jener oben erwähnten constant im Harn befindlichen Substanz verfolgte Schunk ganz denselben Weg, wie zur Darstellung des Indicans der Pflanzen und folgerte daraus, dass auch das im Harn gebildete Indigoblau vom Indican abstammen müsse, zumal dieselben Reagentien, welche das Pflanzenindigo aus dem Indican der Pflanzen entstehen lassen, in den meisten Fällen das Harnindigo aus dem Indican des Harns erzeugen. Ausserdem hielt er das Harnindican für identisch mit dem in den Pflanzen vorkommenden Glycosid und glaubte es zusammengesetzt aus Zucker und Indigoblau.

In zweiter Linie stellte Schunk das Vorkommen beziehungsweise die Vermehrung des Indicangehaltes im pathologisch veränderten Harn fest, sowie auch den Wechsel der Indicanmenge im Urin eines und desselben Individuums zu verschiedenen Zeiten. Dagegen hatten Versuche, die den Einfluss der Zufuhr verschiedener Nahrungsmittel auf den Indicangehalt des Harns feststellen sollten, kein bestimmtes Ergebniss. Als Erklärung der vermehrten Indicanausscheidung nahm Schunk ein Missverhältniss zwischen dem absorbirten Sauerstoff zu der zu oxidirenden Körpersubstanz an.

Schon vor Schunk hatte Heller (1) der sich mit der Untersuchung der Harnfarbstoffe beschäftigte eine Substanz „Uroxanthin“ dargestellt, die im normalen Harn in geringer Menge vorkommend, in pathologischen dagegen häufig angetroffen und durch Salzsäure in Zucker und zwei von ihm „Uroglaucin und Urrhodin“ genannte Pigmente zerlegt wird; letzteres hielt Schunk für identisch mit Indigoblau. Später bewies Kletzinsky (7) die Identität des Heller'schen Uroxanthin mit dem Schunk'schen Indican und fand dasselbe vermehrt bei anormalen Reizungszuständen des Rückenmarks

und seiner Nerven, bei Nierenleiden und gewissen Exsudativprocessen auf serösen Häuten.

Diese Angabe bezüglich des Indicans als constanter Bestandtheil des Harns wurden von Hoppe-Seyler (9) durch Untersuchungen bestätigt, welche gleichzeitig eine Indicanvermehrung im Harn einer mit carcinoma orbitae behafteten Frau nachwiesen und einen reichen Indicangehalt im Pferdeharn, sowie im Harn von reichlich mit Fleisch gefütterten Hunden constatirten. Hoppe-Seiler hielt Anfangs (9) in Uebereinstimmung mit Schunk den aus dem Harn gewonnenen blauen Farbstoff für identisch mit dem Farbstoff der Pflanzen und stellte die Identität durch das Spectroscop fest, während er später (16) die Identität desselben mit der Indigo bildenden Substanz des Harns bezweifelte.

Baumann und Brieger (33) haben nun den Nachweis geliefert, dass die Indigo bildende Substanz des Harns im Gegensatz zum Indican der Pflanzen kein Glycosid ist, sondern die Eigenschaft einer starken Säure besitzt und bei ihrer Zersetzung mit Salzsäure in Schwefelsäure und einen in Alkohol mit purpurrother Farbe löslichen Farbstoff der Indigogruppe gespalten wird, wobei sich kein Zucker bildet. Das Harnindican ist also kein Glycosid, sondern als gepaarte Schwefelsäure, Aetherschwefelsäure, aufzufassen, die sich von einem Hydroxyl ableitet. Diese Ansicht wird durch die Darstellung und Untersuchung des reinen Harnindican bestätigt, indem man nach den genannten Autoren folgendermassen experimentirt:

> Ein an Indican sehr reicher Harn wird zur Krystallisation eingedampft; die von Salzen und krystallinischem Harnstoff getrennte braunrothe Mutterlauge wird mit 90% Alkohol extrahirt. Der alkoholische Auszug wird in der Kälte mit alkoholischer Lösung von Oxalsäure versetzt, so lange noch ein Niederschlag erfolgt. Der abfiltrirte Niederschlag wird mit weingeistiger Kalilösung bis zur schwach alkalischen Reaction versetzt, von ausgeschiedenem oxalsaurem Kali abfiltrit, eingedampft und der Rest mit einem gleichen Volumen Aether gefällt; es bildet sich ein reichlicher syrupöser Niederschlag, der neben Salzen, Harnstoff, Extractiv- und Farbstoffen den grössten Theil der Indigo

bildenden Substanz enthält. Dieser Syrup wird mit 96% Alkohol wiederholt ausgekocht und wieder mit dem gleichen Volumen Aether gefällt. Durch diese wiederholte Fällung der alkalischen Lösung mit Aether gelingt allmälich eine vollkommende Abtrennung des Harnstoffes, während beim Wiederauflösen des Niederschlages in Alkohol ein Theil der Extractivstoffe ungelöst zurückbleibt. Die so gereinigte alkoholische Lösung wird nun mit Aether so lange versetzt, bis eine bleibende Trübung entsteht. Beim Stehen in der Kälte scheiden sich dann an den Wänden des Gefässes Krystalle von microscopischen Blättchen ab; zuweilen finden sich auch in der Flüssigkeit grosse, durchsichtige Nadeln und Tafeln; beide Krystallisationsformen bestehen aus der Kaliumverbindung der Indigo bildenden Substanzen. Diese Krystalle werden nun durch mehrmaliges Umkrystallisiren aus siedendem Alkohol gereinigt. Man erhält sie so in blendend weissen, glänzenden Tafeln und Blättchen, welche die Formel haben: $C_8 H_6 NSO_4K$. Diese Verbindung zeigt in ihrem chemischen Verhalte die grösste Uebereinstimmung mit dem phenolschwefelsauren Kalium; ihre Krystalle sind leicht in Wasser, sehr schwer in kaltem, leichter in heissem Alkohol löslich. Beim Erwärmen mit verdünnter Salzsäure werden sie leicht in Schwefelsäure und einen phenolartigen Körper gespalten

$$C_8 H_6 NSO_4 K + H_2 O = C_8 H_6 N. OH + KHSO_4.$$

Das erste Spaltungsproduct ist das Indoxyl, das sich aber leicht weiter verändert und wahrscheinlich durch eine Condensation in einen rothen Farbstoff übergeht, dessen Formel bis jetzt noch nicht festgestellt werden konnte. Mit Oxydationsmitteln (Eisenchlorid, Chlorwasser oder unterchlorigsaures Natron) wird das Indoxyl in Indigo übergeführt.

$$2(C_8 H_6 N. OH) + O_2 = C_{16} H_{10} N_2 O_2 + 2 H_2 O.$$

Erhitzt man indoxylschwefelsaures Kali in wässeriger Lösung, so tritt vollständige Zersetzung ein; es entsteht ein brauner Niederschlag, der neben Indigo den rothen Farbstoff enthält. Wird er als trockene Substanz in einem Reagenzglase rasch bis zum schwachen Glühen über einer starken Flamme erhitzt, so entwickeln sich unter Zersetzung purpurne Dämpfe von Indigo, der sich im kälteren Theile verdichtet. Zugleich tritt der Geruch auf, der sich beim Sublimiren von Indigo entwickelt.

Das Indican des Harns ist also, wie aus der Analyse und den vorstehend beschriebenen Eigenschaften hervorgeht, die Alkaliverbindung eines hydroxylirten Indols, welches Baumann und Brieger „Indoxylschwefelsäure“ nennen, während sie den Namen Indican ausschliesslich für die Indigo

bildende Substanz der Pflanzen, die ja von der Indoxylschwefelsäure vollständig verschieden ist, angewandt wissen wollen. Da sich indess der Ausdruck Indoxylschwefelsäure in den Kliniken und klinischen Lehrbüchern nocht nicht eingebürgert hat, so ist auch für diese Arbeit noch die alte Bezeichnung Indican für die Indigo bildende Substanz des Harns beibehalten worden; es soll jedoch ausdrücklich hervorgehoben sein, dass man darunter das indoxylschwefelsaure Alkali zu verstehen hat.

Um nun die Anwesenheit des Indican im Urin nachzuweisen, benutzt man seine Eigenschaft sich bei Behandlung mit Mineralsäuren so zu zerlegen, dass Indigoblau abgeschieden wird, während die übrigen Spaltungsproducte (Indigglucin etc.) in Lösung bleiben. Man schliesst also von dem Nachweise des Indigos auf das Vorhandensein des Indicans. Die älteren, einfachen Methoden der Indicanbestimmung, die sich meistens damit begnügten einen Urin für indicanreich zu erklären, wenn er beim Kochen mit Mineralsäuren sich roth, violett oder blau färbte, für indicanarm, wenn die Färbung geringer intensiv ausfiel, sind absolut unzureichend. Denn abgesehen davon, dass auf diese Weise nur der relative Gehalt an Indican, nicht der absolute geschätzt werden konnte, abgesehen davon dass solche Farbenschätzungen der subjectiven Willkür anheimgestellt sind, so sind die Resultate einer derartig gewonnenen Bestimmung schon aus dem Grunde völlig werthlos, weil der Urin auch andere zufällig in ihn übergegangene Substanzen enthalten kann, welche beim Kochen mit Säuren ähnliche Farbenreactionen geben. So berichtet Julia — Fontenelle (Arch. génér. d. méd. vol. 2. pag. 104) von einem Knaben der Tinte verschluckt hatte, dessen Harn mehrere Tage Berliner Blau enthielt. Auch Monjou fand im blauen Harn eines Mädchens, welches täglich 6gr. Aethiops martialis (— Ferrum osydulatum nigrum — Eisenoxydul) erhielt, Berliner Blau. Eine indigoblaue in Wasser lösliche Substanz die durch Alkalien und schwache Säuren nicht verändert, jedoch durch concentrirte Salpetersäure und starkes Erhitzen zerstört wurde, fanden Granier und Delens im Harn (Journ.

génér. d. méd. LXXII pag. 171.). Der Harn eines seit zwei Jahren blaue Massen erbrechenden und blauen Harn entleerenden Mannes enthielt nach Braconnot (Ann. d. Chem. et d. Phys. vol. 29 pag. 252) Melanurin und wenig pechartige Harze. Man sieht also aus diesen angeführten Beispielen, dass eine einfache Blaufärbung des Urins nicht immer auf Indican bezogen werden darf. Die Anwesenheit dieses Körpers ist erst dann sicherer gestellt, wenn es gelingt Indigo daraus darzustellen, ein Erforderniss, dem noch bei minimalem Indicangehalte durch ein höchst einfaches, in wenigen Minuten auszuführendes Verfahren entsprochen werden kann. Das Verfahren, welches von Jaffe (12) angegeben ist, besteht in dem Zusatz von Chlorkalk zu einer angesäuerten Indicanlösung. Wenn man nämlich eine farblose oder nur schwach gelb gefärbte Indicanlösung mit dem gleichen Volumen von reiner Salzsäure versetzt und dann vorsichtig unter Umschütteln einige Tropfen Chlorkalklösung zufügt, so färbt sich das Gemisch augenblicklich intensiv blau, trübt sich sofort durch den ausgeschiedenen Indigo und nach wenigen Minuten schon sieht man denselben in deutlichen Flocken vereinigt, die sich in einigen Stunden vollständig abgesetzt haben. Aus der jetzt abfiltrirten Flüssigkeit gelingt es nie selbst nach Tage langem Stehen eine weitere Spur Indigo zu gewinnen. Diese Reaction fällt eben so schön aus, wenn die Indicanlösung unrein ist. Indicanreicher Harn giebt ohne jede Vorbereitung eine eben so prompte Ausscheidung des Indigos, wie Lösungen von reinem Indican. Selbstverständlich wird namentlich bei geringem Indicangehalte die auf Chlorkalkzusatz erfolgte Färbung durch die ursprüngliche Nuance der Flüssigkeit etwas modificirt, so dass sie manchmal mehr dunkelgrün, in anderen Fällen mehr violett erscheint; filtrirt man aber nach einigen Minuten, so bleibt stets reiner blauer Indigo auf dem Filter, gleichgültig wie die Flüssigkeit vor dem Filtriren aussah. Menschlicher Harn, der in der Norm nur Spuren von Indican enthält, wird nur sehr selten blau oder grün; vielmehr zeigt er nach Zusatz von Chlorkalklösung eine rothe oder violette Nuancirung, die von anderen Stoffen, vielleicht Zersetzungs-

producten des Harnstoffes herrührt. Gleichwohl hinterlässt eine solche Probe selbst bei überaus geringem Indicangehalte nach dem Filtriren einen deutlichen blauen Anflug auf dem Papier. Nur in seltenen Ausnahmefällen kann eine reine blaue Farbe auch bei geringem Indicangehalt auftreten, dann nämlich, wenn jene anderen durch Chlor gefällten Harnbestandtheile fehlen oder nur in geringeren Mengen vorhanden sind. Uebrigens wurde zum Nachweise des Indicans im Menschenharne diese von Jaffe angegebene Methode von Senator und Salkowski (43) etwas modificirt. Nach den genannten Autoren wird eine gleiche Menge Harn und rauchende Salzsäure in einem Reagenzglase gemischt, allmählig tropfenweise eine concentrirte Chlorkalklösung bis zur vollständig eingetretenen Blaufärbung zugesetzt und mit Chloroform geschüttelt, welches letztere den frisch entstandenen Indigo leicht aufnimmt und sich je nach der Menge desselben in verschieden tiefen Nuancen von Blau am Boden des Glases absetzt. Nach einer Modification von Hammarsten (44) wir statt der gesättigten Chlorkalklösung eine halbprocentige Lösung von Kalipermanganat tropfenweise zugefügt. Bei blassem Harn wird die Probe direct vorgenommen; dunkler Harn muss vorher durch Ausfällen mit Bleiessig, Bleizucker, Thierkohle, wobei man sich vor einem zu grossen Ueberschuss dieser Mittel zu hüten hat, entfärbt werden. Allerdings erhält man hierdurch quantitativ einen recht bedeutenden Ausfall an Indigo, den grössten bei Thierkohle. Aus eiweisshaltigem Urine ist das Eiweiss vorher zu entfernen.

Die quantitative Bestimmung des Indicans gründet sich auf die selbe Chlorkalkreaction und besteht im Wesentlichen darin, dass in einer gemessenen Menge Indigolösung resp. Harn die Ausscheidung des Indigos durch Salzsäure und Chlorkalk vorgenommen, der ausgefüllte Farbstoff auf einen gewogenen Filter gesammelt, mit kaltem und heissem Wasser, endlich mit heissem Ammoniak gewaschen, getrocknet und gewogen wird. Bei indicanreichem Urin genügen 200—500 ccm zur Untersuchung. Diese angeführte Reaction ist also, umsomehr da sie durch Verunreinigung nicht im mindesten

gestört wird und überaus empfindlich ist, überall anwendbar. Man findet bei ihrer Anwendung, dass menschlicher Harn noch deutliche Indicanreaction giebt, wenn er 0,4 mgr. in 100 cbm. enthält. Normaler Weise ist nach Jaffe in menschlichem Urine in 1,500 ccm 4,5—19,5 mgr, im Durchschnitt 6,6 mgr. in 1000 ccm, Indigo enthalten, in den Tropenländern mehr; Pferdeharn enthält 23 mal mehr als menschlicher. Allein das Auftreten dieses Pigmentes im Harn ist unverständlich, so lange man nicht weiss, woher es stammt.

Die Frage nach der Abstammung des Indicans im Harn macht es zunächst nöthig zu untersuchen, ob dasselbe im thierischen Organismus gebildet oder mit der Nahrung in denselben eingeführt wird. Im letzteren Falle sind wieder zwei Möglichkeiten denkbar, indem entweder fertiger Indigo in der Nahrung enthalten ist, oder wenigstens ein Körper der Indigogruppe, welcher im Organismus oder im Harn in Indigo übergeht. Da aber die Nahrung der Menschen und meisten Thiere kein Indigo enthält, so kommt es nur darauf an die in den Nahrungsmitteln enthaltenen Substanzen der Indigogruppe oder vielleicht auch die der aromatischen Gruppe überhaupt auf ihren Uebergang in Indican zu prüfen, sei es dass aromatische Substanzen als solche in den Organismus eingeführt werden, oder erst innerhalb desselben aus complicirten Verbindungen entstehen; zahlreiche Reactionen lassen ja bekanntlich eine nahe Beziehung der aromatischen Substanzen zur Indigogruppe mit Gewissheit erkennen. In dieser Hinsicht hat Kletzinski (7) die interessante Beobachtung gemacht, dass Kreosot und Bittermandelöl schon in kleinen Gaben genommen die Menge des Indigoblaus im Urin auffallend vermehrt. Wenn nun auch solche aromatische Körper für gewöhnlich direct nicht in der Nahrung enthalten sind, so können sie sich doch aus complicirten Verbindungen im Organismus ev. abspalten. Von derartig complicirten Verbindungen interessiren uns hier hauptsächlich die Eiweisskörper. Durch zahlreiche Untersuchungen von Kühne, Nencki, Brieger, Salkowski und vielen anderen ist nachgewiesen worden, dass

beim Faulen, sowie beim künstlichen Zersetzen und natürlichen Verdauen des Eiweisses aus dem Eiweissmolecüle ein aromatischer Atomcomplex abgespalten wird. (Guckelberger, Annal. d. Chem. und Pharm. LXIV. pag. 39. — 1847). Was zunächst die natürliche Verdauung betrifft, so wird im Darmkanale durch das Pancreasferment eine Spaltung der Peptone bewirkt. Ein Theil dieser Spaltungsproducte gehört der aromatischen Gruppe an, aus welcher wier hier nur das Indol berücksichtigen müssen. Dieses Indol wird resorbirt, setzt sich im Organismus in Indigo um und wird unter Paarung mit anderen Substanzen im Harn als Indican (Indoxylschwefelsäure) ausgeschieden. Für diese Ansicht spricht zunächst der Umstand, dass Kühne (10) unter den letzten Producten der Eiweissverdauung durch Prancreassaft eine Substanz auftreten fand, welche mit grosser Wahrscheinlichkeit für Indol zu halten war. Später ist es Nencki (18) in Gemeinschaft mit seinem Schüler Frankiewicz gelungen Indol als ein bei Digestion von Prancreas mit Eiweiss und zwar sowohl Serum- wie Eiereiweiss entstehendes Product darzustellen; gleichzeitig fand er das Leim mit Ochsenprancreas digerirt kein Indol liefert. Es ist nun allerdings von Hüfner und Kühne gezeigt worden, dass die ungeformten Fermente des Prancreas kein Indol aus Eiweiss bilden können, dass das Indol in künstlichen Verdauungsgemischen nur unter Mitwirkung von Bacterien entsteht, also ein wahres Fäulnissproduct ist; allein es ist anerkannt, dass Fäulnissprocesse auch im lebenden Darmkanale an dem Zerfall des Eiweisses betheiligt sind, dass es im Inhalt des Dünn- und Dickdarmes von niederen Organismen wimmelt und dass gerade das Prancreas, wie Tiegel gefunden, der Hauptheerd der Bacterien im lebenden Thierkörper ist. Es ist also das Indol ein Spaltungsproduct der Eiweissmolecüle. Radziejewski's (13) zahlreiche Fäcalanalysen zeigten denselben Körper in den Excrementen; später fand auch Brieger (27) bei seinen Untersuchungen über die flüchtigen Excrementen-Bestandtheile im Destillate der Fäces neben flüchtigen Fettsäuren Indol im Verein mit Skatol und Phenol. Im Darmkanale von Menschen, welche durch äussere Ursachen plötzlich verstorben

waren, wurden constant auch Indol gefunden. Es ist mithin das Indol ein normales Spaltungsproduct des Eiweisses bei der Darmverdauung. Jaffe endlich lieferte (15, 24) den Nachweis, dass Indol ein späteres Product der Pancreasverdauung ist, welches sich in erheblichen Mengen nur dann bildet, wenn der Darminhalt längere Zeit stagnirt; zu dieser Stagnation bei weiterem ungestörten Fortgange der Pancreasverdauung, muss aber als zweiter Factor noch hinzukommen, dass das Hinderniss für die Kothbewegung im Dünndarm sitzt; denn wenn es im Dickdarm liegt, so ist das Material für die Indolbildung bereits resorbirt und eine weitere Abspaltung desselben unmöglich.

Abgesehen von dieser natürlichen Verdauung findet sich Indol auch bei künstlicher Zersetzung und bei Fäulniss des Eiweisses. So erhielt Kühne (17) durch Einwirken von schmelzendem Kali auf Eiweiss einen Körper, dessen Identität mit Indol von ihm angezweifelt wurde; Engler und Janecke (21) nannten diesen Körper Pseudoindol. Indess Nencki (28) gelang es beim Zersetzen des Eiweisses mit demselben Mittel Pepton, Leucin, Tyrosin, späterhin Wasserstoff, flüchtige Fettsäuren, Skatol und Indol zu bilden und den Nachweis zu liefern, dass die Substanz, welche Kühne, Engler und Janecke unter den Händen hatten, kein einheitliches Product, sondern ein Gemisch von Skatol und Indol war. Weitere Zersetzungsversuche des Eiweisses stellten E. und H. Salkowski an. (34). Sie übergossen Eiweisssubstanzen mit einer sehr verdünnten Lösung von kohlensaurem Natron und digerirten bei 90° mit und ohne Zusatz weniger Tropfen faulender Fleischflüssigkeit, die vorwiegend Bacillus subtilis enthielt. Nach $2^1/_2$—60 Tagen wurde die Mischung bis auf $^1/_6$ ihres Volumens abdestillirt, der Rückstand und das Destillat getrennt untersucht. Bei der Untersuchung fanden sich stets aus dem Eiweiss durch Spaltung entstandene aromatische Körper; unter den in das Destillat übergegangenen flüchtigen Producten beobachteten sie neben einer unbekannten organischen Schwefelverbindung stets Indol, Sketol und Phenol. Bemerkenswerth war hierbei

die grosse Quantität Indol, welche in einem Falle aus Blutfibrin erhalten wurde; ein etwa 100 gr Trockensubstanz entsprechendes Quantum lieferte nämlich 0,9 gr reines Indol. Diese vorstehenden Versuche erklären recht deutlich die Vorgänge der bereits oben erwähnten Indolbildung im Darm bei Stagnation. Indol bildet sich, wie wir gesehen, erst in späteren Stadium der Pancrersverdauung in grösseren Mengen unter Einwirkung von Fäulnissbacterien. Bei normalem Verdauungskanal wird das Eiweiss bald resorbirt und es bleibt wenig Material zur Indolbildung. Ist aber der Darmkanal unwegsam und noch gefüllt, so verhält sich sein Inhalt, wie ein künstliches, lange im Topf befindliches Verdauungsgemisch, das unter dem Einfluss der Verdauungssäfte und der verlängerten Bacterienkultur, eine reichlichere Bildung von Indol veranlasst, welcher dann resorbirt, reichliches Indican geben muss, wie wir weiter unten sehen werden. Aehnliche Versuche stellt auch Brieger an (35), wobei es ihm darauf ankam, die Bedingungen der Fäulniss kennen zu lernen, unter welchen Indol entsteht. Er unterzog dabei nachstehende Umstände einer eingehenden Prüfung, nämlich: die Natur der Fäulnissfermente, die Form in der das Eiweiss sich der Fäulniss darbietet, die Temperaturverhältnisse und die Betheiligung des Sauerstoffs an der Fäulniss. Da Hoppe-Seyler in seinem Lehrbuch der physiologischen Chemie 1879 Cloakenschlamm als reich an besonders kräftig wirkenden Fermenten empfohlen hatte, so benutzte Brieger als Fäulnisserreger den Schlamm der Pauke in Berlin, der an und für sich selbst nach tagelangem Erwärmen bei 40° frei von Indol ist. Liess Brieger dieses Schlammferment auf Lebersubstanz einwirken, die für die Fäulniss ein sehr günstiger Boden ist, so entstand in kurzer Zeit Indol. Diese Indolbildung ging selbst bei nur 3—9° Wärme vor sich, war jedoch bei höherer Temperatur bedeutender. Von Einfluss war ferner der Luftzutritt; nur wenn er reichlich war, war auch die Indolbildung reichlich. Einige Versuche, welche zehn Tage und länger fortgesetzt wurden, zeigten, dass das Indol im weiteren Verlaufe der Fäulniss schliesslich wieder vollständig ver-

schwindet. Odermatt (29) sucht Indol darzustellen durch Faulenlassen verschiedener eiweisshaltiger Substanzen z. B. Muskelfleisch, Hühnereiweiss. Er fand in allen Fällen Indol nd zwar nahm seine Menge mit der Länge der Einwirkung der Fäulniss zu.. Ferner constatirte Koukol (19), dass sowohl die Leber, wie die Muskeln, wenn man sie unmittelbar nach ihrer Entfernung aus dem Körper unter Bedingungen bringt, welche den Zutritt von Bacterien von aussen unmöglich machen, gleichwohl einen wahren Fäulnissprocess durchmachen, unter deren Producten stets Indol auftritt.

Für die weitere Thatsache, dass das Indol, welches wie wir eben gesehen, beim Zerfall der Eiweisskörper gebildet wird, zu Indigo oxydirt, muss die Frage entscheiden, ob das dem Organismus einverleibte Indol die Indicanausscheidung im Harn vermehrt. An der Beantwortung dieser Frage betheiligte sich zunächst Christiani (30), indem er die Indolverhältnisse an Thieren untersuchte. Er fand dass Hühner, die Indol mit dem Futter erhielten, daraus Indican bildeten. Der directe Beweis jedoch wird durch subcutane Injectionen von Indol geliefert. Dieselben von Jaffe (24) an Hunden ausgeführt hatten constant eine bedeutende Indicanvermehrung im Harn zur Folge. Maçon (36) wiederholte dieselben Versuche mit dem gleichen Resultate. Einen weiteren Beleg für die Umwandlung des Indols in Indigo müssen Fütterungsversuche mit eiweissreicher resp. eiweissarmer Nahrung geben, da ja Eiweiss, wie wir wissen, in Indol umgesetzt wird. Solche Versuche wurden wiederum von Jaffe und unter dessen Leitung von Peurosch angestellt (25) mit dem Ergebniss, dass bei eiweissreicher Kost Indican reichlich im Harn enthalten ist, während es bei eiweissarmer Diät fast vollständig daraus verschwindet. Ferner fand Salkowski (22) nach Fütterung von Fibrin oder Fleisch eine erhebliche Zunahme des Indicans, während dieselbe nach Leinfütterung ausblieb, entsprechend der oben erwähnten und von Nencki gefundenen Thatsache, dass Leim bei der Pancreasverdauung kein Indol giebt. Schliesslich ist Nencki auch die künstliche

Oxydation des Indols zu Indigo durch Ozon gelungen. Somit ist also bewiesen, dass das Indol im Organismus zu Indigo oxydirt und nach Paarung mit anderen Substanzen, von denen hier nicht weiter die Rede sein soll, als Indican ausgeschieden wird.

Ebenso wie aus den Eiweissstoffen der Nahrung kann auch aus dem Albuminaten des Körpers selbst Indigo entstehen. Dies wird durch die von Salkowsky constatirte Thatsache festgestellt, dass bei vollständiger Nahrungsentziehung die Indicanausscheidung nicht aufhört, ja dass sie im Hungerzustande bedeutender ist, als bei ausreichender, aber eiweissarmer Nahrung. Jaffe machte dieselbe Beobachtung in einem Falle von Inanition, bedingt durch vollständigen Verschluss der Speiseröhre durch Carcinom. Mehrere Tage vor dem Tode hatte nicht die geringste Nahrungszufuhr, auch nicht per Clysma stattgefunden. Der Urin der colossal abgemagerten Patientin enthielt am Todestage 17 mgr. Indigo.

Im Lichte dieser Thatsachen sind die Ergebnisse der Beobachtungen über die quantitative Veränderung der Indicanausscheidung unter pathologischen Verhältnissen von besonderem Interesse. Voran stehen hier die Beobachtungen und experimentellen Versuche Jaffe's (15, 24). Er fand nämlich, dass die im menschlichen Harn enthaltene Indigomenge bei Ileus beträchtlich gegen die Norm vermehrt ist. Daher untersuchte er an Thieren den Einfluss von Darmunterbindungen auf die Indicanausscheidung und fand dabei analog den Verhältnissen beim Menschen die Indicanmenge vermehrt, wenn der Dünndarm unterbunden wurde, während Unterbindungen des Colon niemals dieses Resultat hatten. Versucht man eine Erklärung dieses verschiedenen Verhaltens von Dünndarm und Colon, so gelangt man zur Annahme, dass es sich hierbei um eine vermehrte Bildung von Indol handelt und nicht etwa um vermehrte Resorption der in normalen Weise mit den Fäces entleerten geringen Indolmengen. Denn im letzteren Falle müsste man bei allen längerdauernden Stuhlverstopfungen eine Zunahme des Indicans finden, was aber durchaus noch von keinem Beobachter constatirt ist. Es sind Fälle von 14tägiger

Obstruction beobachtet worden, ohne dass man jemals vermehrtem Indicangehalt begegnete. Auch Ewald (37) findet es nicht zulässig eine andere Quelle des Indicans anzunehmen, als den unteren Dünndarmabschnitt. Er untersuchte nämlich das Verhalten des Fistelsecretes und die Indicanausscheidung bei einem an anus praeternaturalis leidenden Patienten. In Folge einer Herniotomie war demselben ein Stück incarcerirten gangränösen Dünndarms excidirt worden. Vier Monate lang fand keine Communication zwischen den oberen und unteren Darmstock statt und war letzterer vollständig ausser Function gesetzt; dann wurde die Communication auf operativem Wege wieder hergestellt. Vor, während und nach der Herstellung der Verbindung zwischen beiden Darmstücken wurde der Harn und so lange es anging, das Secret auf Indican untersucht. Es ergab sich, so lange die Verbindung nicht hergestellt war, keine Spur von Indican im Secret und Harn. Daraus geht hervor, dass während des Bestehens der Fistel weder in dem in Gebrauch stehenden oberen Darmstück Producte der Pancreasverdauung (vielleicht mit Ausnahme von Tyrosin und Leucin) gebildet wurden, noch auch in dem jenseitigen Darmabschnitt oder den anderen Geweben oder Drüsen Indican vorhanden oder erzeugt war. 36 Stunden nach der Eröffnung des Weges durch den ganzen Darmkanal traten anfänglich Spuren, dann reichlichere Mengen von Indican im Harn auf, während die letzten Reste des Fistelsecretes immer noch davon frei blieben.

Weiterhin sucht Jaffe festzustellen, ob bei einer allgemeinen Steigerung des Eiweissumsatzes im Körper, wie ihn das Fieber bedingt, auch die Indicanproduction über die Norm vermehrt sei. Zahlreiche in dieser Richtung bei den verschiedensten fieberhaften Krankheiten unternommene Harnanalysen, bei croupöser Pneumonie, Febris recurrens, acuter Gelenkrheumatismus etc., konnten niemals eine Indicanvermehrung constatiren. Senator (26) hat die Untersuchungen über die vermehrte Indicanausscheidung in pathologischen Zuständen fortgesetzt und gelangte zu dem allgemeinen Resultate, dass eine abnorme Ausscheidung viel häufiger bei

chronischen, als bei acuten Krankheiten auftritt, und dass es vorzugsweise Consumptions- und Inanitionsstörungen sind, bei denen eine solche Vermehrung des Indigos stattfindet. Kranke, die wenig oder nichts geniessen, oder das Genossene schlecht verarbeiten, zeigen oft enorme Indicanmengen im Harn, zumal im Vergleich mit Personen, welche dieselbe Kost hatten, dieselbe aber besser verdauen. Für die einzelnen Krankheiten hat sich Folgendes ergeben: Ausser bei Ileus scheint von den acuten Krankheiten die diffuse Peritonitis die einzige zu sein, bei der eine abnorme Indicanausscheidung stattfindet, wohl hauptsächlich aus dem Grunde, weil hier in Betreff der Fortbewegung und Resorption der Darmcontenta ganz analoge Verhältnisse bestehen, wie bei der Darmverschlingung. Schon bei circumscripter und subacuter Peritonitis findet sich eine beträchtliche Steigerung. Bei Pneumonie, Pleuritis ist häufig ein mit Rücksicht auf die geringe Nahrungszufuhr ansehnlicher Indicangehalt gefunden worden, zuweilen auch bei Typhus, Cholera asiatica (Wyss. 11) und Cholera nostras. Von den chronischen Krankheiten zeigt vor allen das Magencarcinom eine enorme Vermehrung des Indicans, unabhängig von dem Verhalten des Stuhlganges; geringer ist sie bei Magengeschwür. Auffallend ist die Vermehrung auch gefunden worden bei multiplen Lymphomen und Lymphosarcomen der Bauchhöhle, bei Kindern mit multiplen Drüsenanschwellungen, bei tabes meseraica, vorgeschrittener Phthise mit Durchfällen, und amyloider Entartung der Organe, Cirrhose der Nieren, Leukämie, Chlorose, Morbus Adisonii, bei welcher Krankheit Rosenstirn (14) zuerst vermehrte Indicanausscheidung beobachtete. Aus der beträchtlichen Vermehrung des Indicans im Urine bei der zuletzt erwähnten Krankheit glaubt Jaquet (31) schliessen zu dürfen, dass die Function der Nebenniere darin bestehe die aus den Blutkörperchen stammenden färbenden Substanzen durch Zerstörung oder Umwandlung wieder für den Körper zu verwerthen und dass bei aufgehobener Function derselben diese Farbstoffe in das Blut übergehen und Vergiftungserscheinungen erregen. (?) Nothnagel (38) jedoch sagt, er habe auch bei seinen an Broncekrankheit leidenden

Patienten Vermehrung des Indicans im Harn bemerkt, nicht aber an Thieren, denen er die Nebenniere zerstörte. Hennige (40), welcher sich ebenfalls mit der vermehrten Indicanausscheidung in Krankheiten beschäftigte, machte bei den schon erwähnten pathologischen Zuständen dieselben Beobachtungen. Ausserdem constatirte er Indicanvermehrung bei perniciöser, progressiver Anämie und Muskelatrophie, chronischem Darmkatarrh, Lebercarcinom, und mehreren chronischen Eiterungen (Oberschenkelflegmonen, fungöse Kniegelenksentzündung, Fusswurzelcaries). Schliesslich sei noch der einzig bis jetzt beobachtete und von Ord (32) mitgetheilte Fall über das Auftreten von Indigo in einem Nierensteine erwähnt. Besagter Stein stammte aus einer durch Rundzellensarcom und Ureterenabschluss zerstörte Niere. Er war lang, zackig, von dunkelbrauner Farbe, wog 2,5 Gramm und gab auf dem Papiere einen blauschwarzen Strich. Ausser aus Indigo, das durch Sublimation gewonnen wurde, bestand er aus phosphorsauerem Kalk und einem Blutgerinsel. Bizio (Sitzungsbericht der Wiener Academie der Wissenschaften 1860 pap. 33) fand Indigo auch im Schweisse; es scheint sonach auch eine Bildung von Indican in den Schweissdrüsssen stattzufinden, ein Vorgang über den wir indess nichts Näheres wissen.

Aus allem Vorigen kann man sich noch keine Vorstellung machen, ob das Indol und dessen Derivate irgend eine physiologische oder pharmarologische Wirkung auf den Organismus zukommt. In dieser Hinsicht ist eine Arbeit von Wernich (41) von Interesse, welche das Indol als ein bacterienwidriges Mittel erkennen lässt. Wernich stellte sich die Aufgabe die Einwirkung der im Verlauf der fauligen Eiweisszersetzung auftretenden aromatischen Producte des Bacterienstoffwechsels auf die Bacterien selbst zu untersuchen. Zur Untersuchung gelangten Phenylpropionsäure (= Hydrozimmtsäure), Phenylessigsäure, Indol, Skatol, Kresol, Phenol und ein bis jetzt noch nicht isolirter Körper, der bei der Prancreasverdauung entsteht und von Salkowski beschrieben wurde. Die sehr zahlreichen Versuche, auf deren Genauigkeit und interessanten Einzelheiten wir hier leider nicht eingehen können, beweisen

den gewiss paradoxen Satz, dass jedes Fäulnissproduct, welches untersucht wurde, nicht wieder Fäulniss, sondern im Gegentheil Antisepsis bewirkt. Gleichzeitig constatiren sie, dass die bacterienwidrige Wirkung des Indols weit stärker ist, als die der bekannten Carbolsäure (= Phenol), welche man als das hauptsächlichste Antisepticum zu betrachten gewohnt ist. Dass man das Indolderivat Indigo auch innerlich angewendet hat, sei hier nur der Vollständigkeit wegen erwähnt. Nach Husemann hat Indigo in älterer Zeit gegen Gelbsucht Anwendung gefunden und in diesem Jahrhundert eine Zeit lang eine Rolle in der Behandlung der Epilepsie gespielt, gegen welche Affection ihn 1832 Stahly und andere ungarische Aerzte empfahlen. Trotz günstiger Resultate, welche Ideler und Roth in der Berliner Charité bei einer ausgedehnten Versuchsreihe erhielten, ist das Mittel, welches in Pulverform oder als Electuarium zu 0,5 — 8,0 Gramm pro Dosi in Gebrauch gezogen wurde, bei der Menge negativer Ergebnisse bei anderen Kranken jetzt in Vergessenheit gerathen und scheint auch, soweit zuverlässige Mittheilungen über seine physiologischen Wirkungen vorliegen, kaum Grund zu neuen Versuchen vorzuliegen. Nach Roth bewirkten grosse Dosen besten Gnatemala-Indigos (vielleicht nur auf mechanische Weise oder reflectorisch vermöge seines herben metallischen Geschmackes) meist Würgen und Erbrechen dunkelblau gefärbter Magencontenta, welche Erscheinungen sich bei Fortgebrauch des Mittels in 3—4 Tagen verloren, später weiche dunkelblauschwarze Stühle mit oder ohne Koliken, allmählig Chastricismus mit Kopfschmerzen, Flimmern vor den Augen und Schwindel, bei einigen Patienten auch noch nach wenigen Wochen leichte Zuckungen und Sehnenhüpfen; indess die letzten Erscheinungen sind, da die Versuchspersonen Epileptiker waren, nicht sicher als vom Indigo herrührend zu bezeichnen. Von letzterem lässt sich allerdings nicht behaupten, dass er nicht zur Resorption gelange, obschon der weitaus grösste Theil unverändert mit den fäces wieder abgeht; vielmehr ist wiederholt, jedoch nicht constant nach dem Einnehmen von Indigo das Auftreten eines blauen Farbstoffes im Urin und Schweiss

beobachtet, welcher sich erst nach dem Stehen an der Luft bildete. In diesen Fällen scheint nach Ranke das Indigoblau in den unteren Theilen des Darmes zu Indigweiss reducirt und als solches aufgesogen zu sein. Nach Hubert — Rodrignez soll nicht das Indigblau bei der Epilepsie das wirksame im Indigo sein, sondern eine eiweissartige, dem Leucin ähnliche Substanz, welche zur Bildung von Valeriansäure Anlass geben soll. Kletzinsky hatt statt des Indigblau indigblauschwefelsaures Alkali zu geben vorgeschlagen, da dieses in Wasser löslich ist. Indess heut zu Tage ist diese Therapie vollkommen verlassen und eine rationellere Behandlung an ihre Stelle getreten. Weitere Beobachtungen und Mittheilungen über die Indolderivate, Indican und Indigo, sowie über ihren Einfluss auf den menschlichen Organismus liegen zur Zeit nicht vor.

Zum Schluss erfülle ich hiermit die angenehme Pflicht meinem hochverehrten Lehrer und Freunde Herrn Dr. Kobert für die Freundlichkeit, mit welcher er mir mit Rath und That zur Seite stand, meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

Literaturbericht.

1. Heller, Vorläufige Mittheilung über die Ausscheidung des Uroglaucins und Urrhodins aus normalem Harn. Hellers Arch. III. Jahrgang. pag. 9. — 1846.
2. Hill Hassal, On the frequent occurence of Indigo in human urine and ist chemical, physiological and pathological relations. The Lond. Edinb. and Dubl. Philos. Magaz. and Iourn. of Science IV. Ser. Vol. VI. pag. 226. — 1853.
3. v. Sicherer, Ueber die Bildung von Indigo im menschlichen Organismus. Annal d. Chem. und Pharm. Bd. 90 pag. 121. — 1854.
4. Jahresberichte der Chemie. pag. 659. — 1855; pag 564. — 1857; pag. 465. — 1858.
5. Schunk, On the occurence of Indigblan in urine. The Lond. Edinb. and Dubl. Philos. Magaz. and Journ. of Science IV Ser. Vol. XIV. pag. 288. — 1857.
6. Caster, Notes of two cases in which the urine yilded Indigo. Edinb. med. Journ. — Jul. 1858. — On Indican in the blood and urine. ibid. Aug. — 1859.
7. Kletzinsky, Ueber die chemische Constitution und semiotische Bedeutung des Harndings. Wien. med. Wochenschrift Nr. 27. — 1859.
8. Boltmann, Kurze Notiz über das Vorkommen von Indican im Urin. Arch. d. Pharmacie Bd. 49. pag. 288. — 1860.
9. Hoppe-Seyler, Ueber Indican als constanter Harnbestandtheil. Virch. Arch. Bd. 27. pag. 448. — 1863.
10. Kühne, Ueber die Verdauung der Eiweissstoffe durch Pancreassaft. Virch. Arch. Bd. 39. pag 232. — 1868.
11. Wyss, Ueber die Beschaffenheit des Harns im Reactionstadium der Cholera asiatica. Arch. d. Heilkd. Bd. 9. pag. 232. — 1868.
12. Jaffe, Ueber den Nachweis und die quantitative Bestimmung des Indicans im Harn. Pflüg. Arch. Bd. 3, pag. 448. — 1870.
13. Radziejewski, Quantitative Analysen von Fleischfäces. Du Bois-Reichert's Arch. Hft. 1 pag. 42. — 1870.
14. Rosenstirn, Die Harnbestandtheile bei Morbus Adisonii. Virch. Arch. Bd. 56. pag. 27. — 1872.

15. Jaffe, Ueber den Ursprung des Indicans im Harn. Cent. Bl. f. d. med. Wiss. Nr. 1. — Ueber die Ausscheidung des Indicoms unter physiologischen und pathologischen Verhältnissen. ibid. Nr. 31. — 1872.

16. Hoppe-Seyler, Handbuch der chemischen Analyse. 4. Aufl. pag. 191. — 1875.

17. Kühne, Ueber Indol aus Eiweiss. Berl. chem. Berich. Jahrg. 8. pag. 206. — 1875.

18. Nencki, Bildung des Indols aus Eiweiss. Berl. chem. Berich. Jahrg. 8. pag. 336. — Ueber das Indol. ibid. pag. 722. — 1875.

19. Koukol-Jasnopolski, Ueber die Fermentation der Leber und Bildung von Indol. Pflüg. Arch. Bd. 12. pag. 78. — 1875.

20. Central-Blatt f. d. med. Wiss. Nr. 36. — 1875; Nr. 46. — 1876; Nr. 25 — 1878.

21. Engler und Janecke, Beiträge zur Bereitungsweise des Indols Berl. chem. Berich. Jahrg. 9. pag. 1411. — Einiges über die Eigenschaften des Indols, insbesondere über die Ueberführung in Indigoblau. ibid. pag. 1414. — 1876.

22. Salkowski, Ueber die Quelle des Indicans im Harne der Fleischfresser. Berl. chem. Berich. Jahrg. 9. pag. 138.—1876.

23. Baumann, Ueber gepaarte Schwefelsäuren im Organismus. Pflüg. Arch. Bd. 13. pag. 285. — 1876.

24. Jaffe, Ueber die Ausscheidung des Indicans unter physiologischen und pathologischen Verhältnissen. Virch. Arch. Bd. 90. pag 72. — 1877.

25. Peurosch, Beiträge zur Lehre über die Entstehung des Indicans im Thierkörper. Inaug. Diss. Königsberg 1877.

26. Senator, Ueber Indican und Kalkausscheidungen in Krankheiten. Cent. Bl. f. d. med. Wiss. Nr. 20, Nr. 21, Nr. 22. — 1877.

27. Brieger, Ueber die flüchtigen Bestandtheile der menschlichen Excremente. Journ. f. prakt. Chem. N. F. (2) 17. pag. 124. — 1878.

28. Nencki, Ueber die Zersetzung des Eiweisses durch schmelzendes Kali. Journ. f. pract. Chem. N. F. (2) 17. pag. 97. — 1878. — Med. cent. Bl. Nr. 17. — 1878.

29. Odermatt, Zur Kenntniss der Phenolbildung bei der Fäulniss der Eiweisskörper. Inaug. Diss. Bern 1878. — Journ. für pract. Chem. N. F. (2) 5, pag. 249. — 1878.

30. Christiani, Ueber das Verhalten von Phenol, Indol, Benzol in Thierkörpern. Zeitschr. f. phys. Chem. Bd. 2 pag. 273. — 1878.

31. Jaquet, Note pour servir à l'étude de la maladice d'Adison. Arch. d. physiol. norm. et pathol. pag. 679. — 1878.

32. Ord, Ein Nierenstein aus Indigo. Berl. klin. Wochenschr. Nr. 25. — 1878.

33. Baumann und Brieger, Ueber Indoxylschwefelsäure das Indicans des Harns. Zeitschr. f phys. Chem. Bd. 3. pag. 254. — 1879.

34. E. und H. Salkowski, Weitere Beiträge zur Kenntniss der Fäulnissproducte des Eiweiss. Berl. chem. Berich. Jahrg. 12. pag. 448. — 1879.

35. Brieger, Ueber die aromatischen Producte der Fäulniss des Eiweisses. Zeitschr. f. phys. Chem. Bd. 3. pag. 134. — 1879.

36. Maçon, Des materières colorantes du groupe Indigo considerées au point de vue phisiologique. Inaug. Diss. Berne 1879.

37. Ewald, Ueber das Verhalten des Fistelsecretes und über die Phenol- und Indican-Ausscheidung bei einem an anus praeternaturalis leidenden Kranken. Virch. Arch. Bd. 75. pag. 409. — 1879.

38. Nothnagel, Experimentelle Untersuchungen über die Adison'sche Krankheit. Zeitschr. f. Klin Med. Bd. 1. pag. 77. — 1879.

39. Baumann-Tiemann, Zur Constitution des Indigos. Berl. chem. Berich. Jahrg. 12. pag. 1098, pag 1192 — 1879.

40. Hennige, Die Indicanausscheidung in Krankheiten. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 23. pag. 271. — 1879.

41. Wernich, Die aromatischen Fäulnissproducte in ihrer Einwirkung auf Spalt- und Sprosspilze. Virch. Arch. Bd. 78. pag 51. — 1879.

42. Bayer, Jahresberichte der reinen Chemie. Bd. 7. pag. 1880.

43. Zülzer, Lehrbuch der Harnanalyse. pag. 44. 1880.

44. Olof. Hammarsten, Prüfung des Harns auf Indican. Upsale Läkarefören-Förhandl. XV. pag. 213. — 1880.

45. Brieger, Einige Beziehungen der Eiweisskörper zu den Krankheiten. Zeitschr. f. Klin. Med. Bd. 3. pag. 465. — 1881.

Lebenslauf.

Ich, Alexis Wladimir Ludwig Emanuel Stephan, Sohn des Königlichen Gymnasial-Oberlehrers August Stephan und dessen Ehefrau Sophie geb. v. Alexandrowska, wurde am 27. April 1858 zu Leobschütz in Oberschlesien geboren. Meinen ersten Unterricht genoss ich in meinem Elternhause, besuchte hierauf die Elementarschule und das Gymnasium meiner Vaterstadt, von welchem ich Michaelis 1877 mit dem Zeugniss der Reife entlassen wurde. In demselben Jahre bezog ich die Universität Greifswald, um mich dem Studium der Medicin zu widmen und wurde am 25. October unter dem Rectorate der Herrn Prof. Hüter immatriculirt und am 26. October unter dem Decanate des G. M.-R. Herrn Prof. Pernice in das Album der medicinischen Facultät eingetragen. Am 24. Juli 1879 absolvirte ich mein tentamen physicum. Meine weiteren Studien setzte ich auf der vereinigten Friedrichs-Universität Halle-Wittenberg fort und bestand daselbst am 21. October mein examen rigorosum. Während meiner Studienzeit besuchte ich die Curse, Vorlesungen und Kliniken folgender Herren Professoren und Docenten:

In Greifswald:

A. Budge, I. Budge, v. Feilitzsch, Gerstäcker, Landois, Limpricht, Münter, Pernice, Sommer.

In Halle:

Ackermann, Bunge, Fritsch, Genzmer, Graefe, Hitzig, Kobert, Kohlschütter, Küssner, Oberst, Olshausen, Pott, Seeligmüller, Volkmann, Weber.

Allen diesen hochverehrten Herren fühle ich mich zum grössten Dank verpflichtet, den ich hiermit abstatte.

Thesen.

I.

Dem Fäulnissproducte Indol wohnt antiseptische Wirkung inne.

II.

Die wiederholten Morphium-Injectionen bei Neuralgien sind äusserst gefährlich.

III.

Von allen Anthelminthicis verdient extractum filicis aethereum das meiste Vertrauen.